

CARCINOSTATIC AGENT

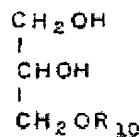
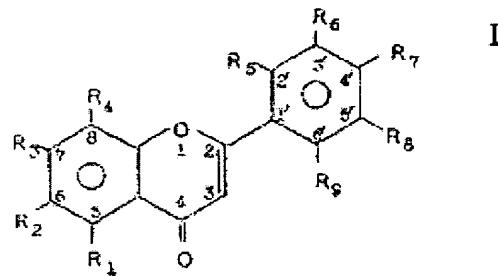
Patent number: JP60199817
Publication date: 1985-10-09
Inventor: TAKAHASHI NOBUTAKA; others: 02
Applicant: RIKAGAKU KENKYUSHO
Classification:
 - international: A61K31/35
 - european:
Application number: JP19840055333 19840323
Priority number(s):

[Report a data error here](#)

Abstract of JP60199817

PURPOSE: A carcinostatic agent, containing a flavonoid and monoglyceride as active constituents, having differentiation inductive activity against animal tumorous cells and low toxicity, and capable of exhibiting improved carcinostatic activity.

CONSTITUTION: A carcinostatic agent containing a flavonoid of formula I (R1- R9 are H, OH or lower alkyloxy), e.g. apigenin (R1, R3 and R7 are OH) or nobiletin (R1-R4, R6 and R7 are OCH₃), and a monoglyceride of formula II (R10 is 10-30C fatty acid residue), e.g. glycerol monooleate as active constituents. The above-mentioned carcinostatic agent can be used by either one of oral and parenteral administration, and the daily dose thereof is 0.01-100mg/kg body weight for adults in the case of oral administration, and the upper limit thereof is preferably about 10mg/kg body weight. In the case of parenteral administration, the upper limit thereof is 10mg/kg body weight, particularly preferably about 2mg/kg body weight.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 11592-006-999
 SERIAL NUMBER: 10/088,664
 REFERENCE: B19

CARCINOSTATIC AGENT

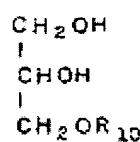
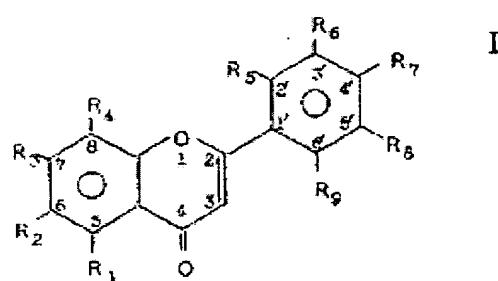
Patent number: JP60199817
Publication date: 1985-10-09
Inventor: TAKAHASHI NOBUTAKA; others: 02
Applicant: RIKAGAKU KENKYUSHO
Classification:
 - international: A61K31/35
 - european:
Application number: JP19840055333 19840323
Priority number(s):

[Report a data error here](#)

Abstract of JP60199817

PURPOSE: A carcinostatic agent, containing a flavonoid and monoglyceride as active constituents, having differentiation inductive activity against animal tumorous cells and low toxicity, and capable of exhibiting improved carcinostatic activity.

CONSTITUTION: A carcinostatic agent containing a flavonoid of formula I (R1- R9 are H, OH or lower alkyloxy), e.g. apigenin (R1, R3 and R7 are OH) or nobiletin (R1-R4, R6 and R7 are OCH₃), and a monoglyceride of formula II(R10 is 10-30C fatty acid residue), e.g. glycerol monooleate as active constituents. The above-mentioned carcinostatic agent can be used by either one of oral and parenteral administration, and the daily dose thereof is 0.01-100mg/kg body weight for adults in the case of oral administration, and the upper limit thereof is preferably about 10mg/kg body weight. In the case of parenteral administration, the upper limit thereof is 10mg/kg body weight, particularly preferably about 2mg/kg body weight.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-199817

⑥Int.Cl.
A 61 K 31/35
// C 07 D 311/30

識別記号 ADV
府内整理番号 7330-4C
6640-4C

⑧公開 昭和60年(1985)10月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④発明の名称 制癌剤

⑨特 願 昭59-55333

⑩出 願 昭59(1984)3月23日

特許法第30条第1項適用 昭和58年9月25日 日本癌学会発行の「日本癌学会第42回総会記事」に發表

⑪發明者 高橋 信孝	和光市広沢2番1号 理化学研究所内
⑪發明者 旭 健一	和光市広沢2番1号 理化学研究所内
⑪發明者 諫間 智子	和光市広沢2番1号 理化学研究所内
⑫出願人 理化学研究所	和光市広沢2番1号
⑫代理人 弁理士 中村 稔	外3名

明細書の添付(内容に変更なし)

明細書

1. 発明の名称 制癌剤

2. 特許請求の範囲

- (1) フラボノイド及びモノグリセライドを有効成分として含有することを特徴とする制癌剤。
- (2) 非経口投与形態による特許請求の範囲第1項記載の制癌剤。
- (3) 経口投与形態による特許請求の範囲第1項記載の制癌剤。

2. 発明の詳細な説明

本発明は、フラボノイド及びモノグリセライドを有効成分として含有することを特徴とする制癌剤に関するものである。

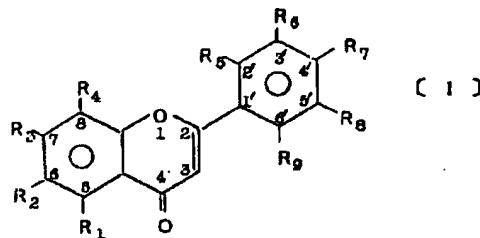
従来、癌化学療法剤として、アルキル化剤(ナイトロジエンマスターード類、エチレンイミン類、スルホン酸エステル類)、代謝拮抗物質(葉酸拮抗剤、プリン拮抗剤、ピリミジン拮抗剤)、植物性核分裂毒(コルセミド、ビンプラステン等)、抗生物質(ザルコマイシン、カルテノフィリン、マイトマイシン等)、ホルモン類(副腎ステロイド、男性ホルモン、女性ホルモン)及びポルフィリン錯離(マーフィリン、copp)等が用いられている。しかしながら、その殆んどは、細胞毒型の物質であり、重大な副作用を呈するため、低毒性で優れた制癌活性を有する制癌剤の開発が強く望まれている。

そこで、本発明者らは、上記の趣旨に鑑み、低毒性で制癌活性を有する物質について検索、既往研究の結果、前記化合物が動物の腫瘍細胞に対し

て分化誘導活性を有することを新たに見出し、且つ該物質が著しく抗腫瘍性で、優れた制癌活性を有することの新たな知見を得て、本発明の制癌剤を完成するに至つた。本発明の制癌剤の有効成分は、人、家畜、犬、猫等の温血動物に対する優れた癌化学療法剤となり得るものである。

本発明の有効成分である化合物としては、例えば、次の化合物を挙げることができる。

フラボノイドとしては、次の一般式〔1〕で表される化合物を挙げることができる。



(ただし、式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシル基、低級アルキルオキシ基を示す。)

れも使用可能であり、経口投与する場合は、軟・硬カプセル剤又は錠剤、調製膏、細粒剤、散剤として投与され、非経口投与する場合は、水溶性懸液液、油性懸剤などの皮下成形は筋膜注射剤、点滴剤及び固体状又は懸滴粘稠液状として持続的な粘膜吸収が維持できるように坐薬のような剤型で投与され得る。

本発明の有効成分の製剤化は、界面活性剤、賦形剤、滑潤剤、佐剤、及び必要に応じて腸溶性製剤とするために医薬的に許容し得る皮膜形成物質、コーティング助剤等を用いて適宜行うことができ、その具体例を挙げれば、次のとおりである。

本発明の組成物の崩壊、溶出を良好ならしめるために、界面活性剤、例えばアルコール、エステル類、ポリエチレングリコール誘導体、ソルビタンの脂肪酸エステル類、硫酸化脂肪アルコール類等の1種又は2種以上を添加することができる。

また、賦形剤として、例えば蔗糖、乳糖、アンプル、結晶セルロース、マニシット、軽質無水硅酸、アルミニウムマグネシウム、メタ硅酸アルミニン

その具体例としては、次の化合物を挙げることができる。

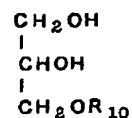
(1) アピゲニン (Apigenin)

(R₁ = R₃ = R₇ = OH)

(2) ノビレチン (Nobilatin)

(R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₆ = R₇ = OCH₃)

又、一方の有効成分であるモノグリセライドは、下記の一般式〔I〕で表される。



(ただし、式中、R₁₀は炭素数10～30の脂肪酸残基を示す。)

その具体例としては、次の化合物を挙げることができる。

(3) グリセリンモノオレート (glycerine monooleate) (R₁₀ = オレイン酸)

(4) グリセリンモノリノレート (glycerine monolinoleate) (R₁₀ = リノレン酸)

本発明の制癌剤は、経口及び非経口投与のいず

酸マグネシウム、合成珪酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の1種又は2種以上を組合せて添加することができる。

滑潤剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等を1種又は2種以上添加することができ、また着色剤及び香料として、食塩、サツカリン、糖、マンニクト、オレンジ油、カンゾウエキス、クエン酸、アドク糖、メントール、ユーカリ油、リンゴ酸等の甘味剤、香料、着色料、保存料等を含有させててもよい。

崩壊剤、湿润剤の如き佐剤としては、例えばココナツ油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、乳酸カルシウム、ベニバナ油、大豆リン脂質等を含有させることができます。

また皮膜形成物質としては、セルロース、糖類等の炭水化物誘導体として酢酸フタル酸セルロース(CAP)、またアクリル酸系共重合体、二塩基酸セノエステル類等のポリビニル誘導体として

特に好ましい範囲

有効成分	0.1~90	重量%	0.3~15	重量%
賦形剤	10~99.8	"	85~99.4	"
滑潤剤	0~50	"	0~20	"
界面活性剤	0~50	"	0~20	"
皮膜形成物質	0.1~50	"	0.3~20	"

特に好ましい賦形剤は、乳糖、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムである。

また、投与量は、対象腫瘍を有効に治療するに十分な量であり、腫瘍の症状、投与経路、剤型などによつて左右されるが、一般に、経口投与の場合、大人では1日当たり、約0.01~100mg/kg体重（小人では、0.01~60mg/kg体重）の範囲で、その上限は好ましくは約50mg/kg体重、更に好ましくは約10mg/kg体重程度であり、非経口投与の場合、その上限は約10mg/kg体重程度であり、好ましくは5mg/kg体重、更に好ましくは2mg/kg体重が適当である。

次に、本発明の化合物の制癌活性を確認した制

活性試験について述べる。

○フレンド白血病細胞 (mouse erythroid leukaemia cell, B 8 細胞)に対する試験

G I B C O 製 H A M の F - 1 2 培地に、15% の牛胎児血清及び60mg/mlのカナマイシンを加えたものに、 2.5×10^4 cell/mlとなるように B 8 細胞を接種し、これに所定量の被試験化合物を加える（最終容量5ml）。

2.5% CO₂ 中、37°C 7日間培養した後、オルキン (Orkin) のベンジジン染色法により染色し、染色された細胞数、すなわち、赤血球への分化によりヘモグロビンを生成するようになつた細胞数を測定し、分化誘導率を求める。

$$\text{分化誘導率} (\%) = \frac{\text{染色された細胞数}}{\text{全細胞数}} \times 100$$

なお、後述の試験例では、分化誘導作用をもつて、制癌活性を示した。

以下に、本発明を製剤例及び試験例によつて具体的に説明する。

製剤例 1 (注射・点滴剤)

化合物(1)5mg及び化合物(3)5mgを含有するよう粉末ぶどう糖5gを加えてバイアルに無菌的に分配し、密封した上、窒素、ヘリウム等の不活性ガスを封入して冷暗所に保存する。使用前にエタノールに溶解し、0.85%生理的食塩水100mlを添加して静脈内注射剤とし、1日、10~100mgを症状に応じて静脈内注射又は点滴で投与する。

製剤例 2 (注射・点滴剤)

化合物(2)5mg及び化合物(4)5mgを用いて、製剤例1と同様の方法により軽症用静脈内注射剤とし、1日、10~100mgを症状に応じて静脈内注射又は点滴で投与する。

製剤例 3 (腸溶性カプセル剤)

化合物(2)2.5g、化合物(3)2.5g、乳糖2.46g及びヒドロキシプロピルセルロース0.04gを各々とり、よく混合した後、常法にて從つて粒状に成形し、これをよく乾燥して簡別してピッ、ヒートシール包装などに適した顆粒剤を製造する。次に、酢酸フタル酸セルロース0.5g及びヒドロキシプロ

ロビルメチルセルロースフタレート0.5gを溶解して被覆基材となし、前記顆粒を懸濁流動させつつこの基材を被覆して腸溶性の顆粒剤とする。この組成物をカプセルに充填して腸溶性カプセル製剤100個を製造する。

試験例

フラボノイドは、アピゲニン(1)及びノビレチン(2)を、それぞれヒリシンに溶解し、1～1/25μg/mlの濃度範囲で使用し、モノグリセライドは、モノオレート(3)及びモノリノレート(4)を、それぞれ単独では細胞の分化に対し影響を与えない濃度(25μg/ml)で使用し、前記試験法により、赤血球性白血病細胞に対する分化誘導活性を調べた。その結果、第1図、第2図、第3図及び第4図の如き結果が得られた。

これを解説すると、B8細胞におけるアピゲニン(Api)とモノグリセライド(グリセリンモノオレート: MO, グリセリンモノリノレート: ML)の分化に対する効果(第1図)では、モノグリセライド併用の方がApi単独の場合よりも1/2～1/4

のApiの濃度で同等の分化誘導活性を示した。又併用することによって細胞増殖の阻害が緩和された。

第2図は、Apiの増加に伴つて、B8細胞の増殖が抑えられていることが分る。

又 Api 1/6 μg/ml を用い、MO, ML を添加(25 μg/ml)したもののが経時変化を調べた。第3図は、B8細胞の経時変化、又第4図は、ベンチジン・ポジティブ・セルの割合、すなわち分化誘導率を示すものである。

この結果、ポジティブ・コントロールのDMSO(ジメチルスルホキシド)による分化誘導が、細胞増殖の静止期に入る4日目からみられるのに對し、アピゲニンによる分化誘導は、2日目よりみられ、さらに、本発明のフラボノイドとモノグリセライド併用群では、3日目以降大きくあがり、アピゲニン単独のものに対し、統めて顕著な差を示していることが解った。又、ノビレチンとモノグリセライドの場合も同様な効果が得られた。

上記試験例の結果から明らかのように、本発明

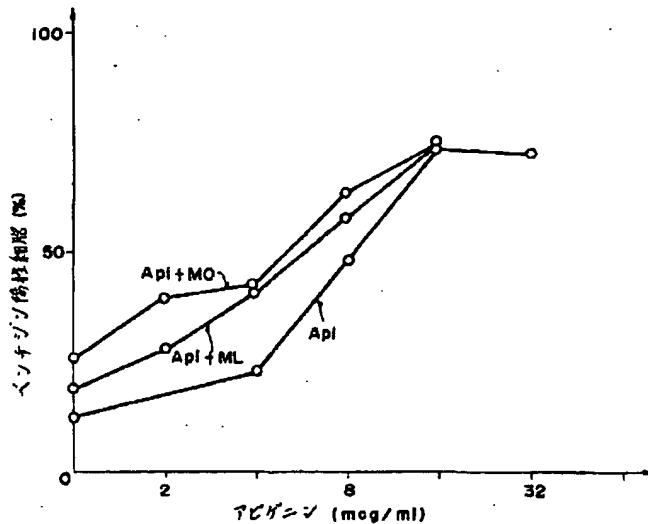
の有効成分の混合有効成分化合物は、癌細胞に對して、正常細胞への分化誘導作用を示すことから、毒性の少ない優れた制癌活性を示すことが立証された。

4. 図面の簡単な説明

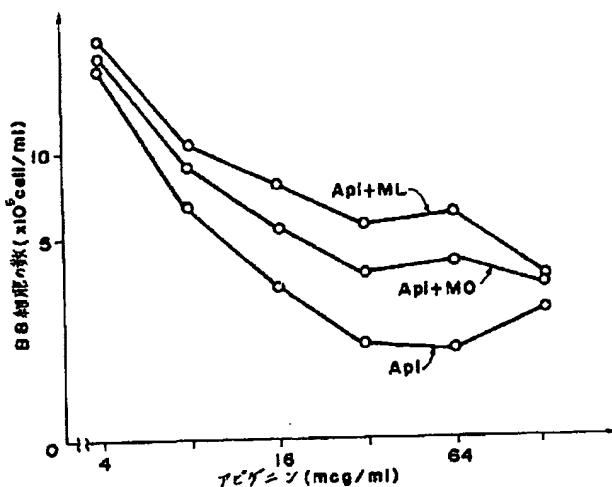
第1図は、本発明の有効成分であるアピゲニンとモノグリセライド(グリセリンモノオレート、グリセリンモノリノレート)の分化誘導に対する効果を示す図であり、第2図は、B8細胞に対する増殖抑制効果を示す図であり、第3図及び第4図は、それぞれ細胞増殖抑制及び分化誘導に対する効果を示す図である。

図面の序書(内容に変更なし)

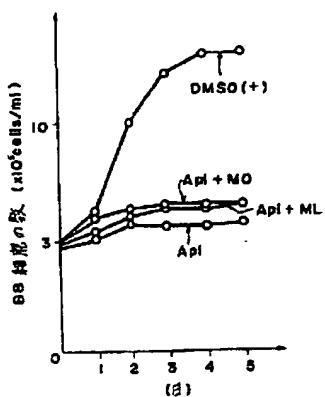
第1図



第2図



第3図



手続補正書(方式)

59.7.25
昭和年月日

特許庁長官 志賀 学 職

1. 事件の表示 昭和59年特許願第59-333号

2. 発明の名称 制癌剤

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

名称 (679) 理化学研究所

4. 代理人

住所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
電話(代) 211-8741

氏名(5995) 弁理士 中村

少社印

5. 補正命令の日付 昭和59年6月26日

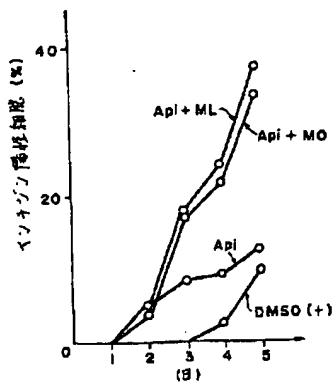
6. 補正の対象

特許第59-333号を証明する書面
②代理人を証明する書面
③全圖面59.7.26
出願第二集
特許第59-333号

7. 補正の内容 別紙の通り

明細書及び図面の消去(内容に変更なし)。

第4図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.